

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 104 483
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83108577.4

(61) Int. Cl.³: C 07 C 143/78
A 61 K 31/255

(22) Anmeldetag: 31.08.83

(30) Priorität: 04.09.82 DE 3232922

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.04.84 Patentblatt 84/14

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: Seuring, Bernhard, Dr.
Frankfurter Strasse 19
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

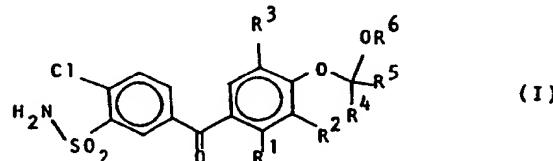
(72) Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.
Rüdesheimer Strasse 7
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(72) Erfinder: Hropot, Max, Dr.
Friedrich-Stoltz-Strasse 13
D-6093 Flörsheim am Main(DE)

(72) Erfinder: Muschawec, Roman, Dr.
Heimchenweg 39
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(54) Sulfamoylbenzophenon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen.

(57) Verbindungen der Formel



gegebenenfalls mit Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein können, oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht, bedeutet sowie deren physiologisch verträgliche Salze über uricosurische und salidiuretische Wirkung aus.

A2

in welcher R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, wobei aber R¹ und R² nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können und wobei R¹ und R² auch gemeinsam eine Brücke aus zwei bis 5 Methylengruppen oder Methylendioxy bedeuten können,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen oder Bestandteil eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ringes sind und

R⁶ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die

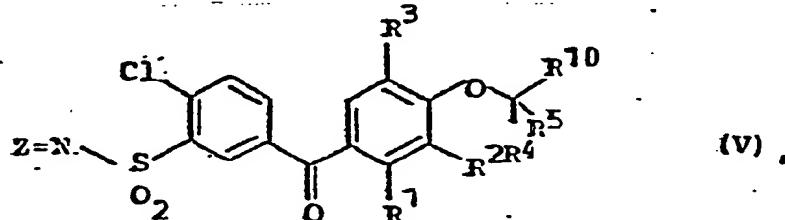
EP 0 104 483 A2

EP 0 104 483

Sulfamoylbenzophenon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel V

5



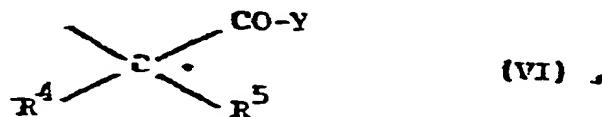
in welcher

10 R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, wobei aber R^1 und R^2 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können und wobei R^1 und R^2 auch gemeinsam eine Brücke aus zwei bis 5 Methylengruppen oder Methylendioxy bedeuten können.

15

R^{10} Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Phenol-Schutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest der Formel VI bedeutet,

20



25

in der R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen oder Bestandteil eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclicischen Ringes sind und Y für OR6, worin R6

30

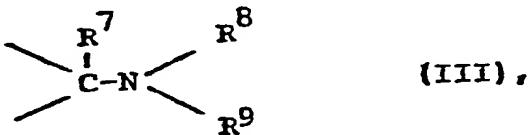
Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die gegebenenfalls mit Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein können, oder Aralkyl mit 7 - 9 C-Atomen bedeutet,

BAD ORIGINAL

oder für eine gegen Lewissäure stabile Schutzgruppe der Carboxylfunktion steht,
und

5 z für zwei Wasserstoffatome oder eine Schutzgruppe der Formel III,

10



in der R^7 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und R^8 und R^9 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, steht,

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In der Literatur sind bereits mehrere in 4-Stellung acylierte Phenoxyessigsäurederivate mit salidiuretischer und/oder urikosurischer Wirkung beschrieben (vgl. G.M. Shutske et. al., J. Med. Chem. 25, 36 - 45 (1982) und dort zit. Lit.). Alle diese Verbindungen besitzen einen lipophilen Aroylteil und wirken an Ratten kaum oder nur in relativ hohen Dosisierungen salidiuretisch. Es war daher sehr überraschend, daß erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I - die sowohl Phenoxyessigsäure-Derivate als auch Sulfonamide sind - sowohl eine urikosurische als auch eine salidiuretische Wirkung ausüben, und dabei hinsichtlich Aktivität und/oder Wirkdauer die oben erwähnten Verbindungen übertreffen, wie dies durch Versuche an Ratten belegt werden kann.

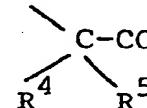
Weiterhin sind aus dem deutschen Patent 1 129 478 Benzo-phenonsulfonamid-Derivate mit diuretischen und saluretischen Eigenschaften bekannt, die aber keine urikosurische oder hypourikämischen Effekte aufweisen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel V in welcher Z zwei Wasserstoffatome, und R¹ - R⁶ die oben genannte Bedeutung haben, insbesondere solche Verbindungen, in denen Z für 2 Wasserstoff-

5

atome,
R¹, R² und R³ für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl,

R¹⁰

für  mit

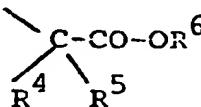
10 R⁴ und R⁵

für Wasserstoff und/oder Methyl, und R⁶
für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
oder Benzyl steht;

wobei die Verbindungen bevorzugt sind, bei denen

Z zwei Wasserstoffatome,

15 R¹, R² und R³ Chlor, Methyl und/oder WasserstoffR¹⁰

 mit

20 R⁴ und R⁵

Wasserstoff und

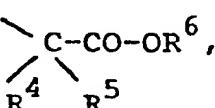
R⁶ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
bedeutet.

Von allen Verbindungen der Erfindung kommen als ganz

25 besondere bevorzugt solche in Betracht, bei denen

Z zwei Wasserstoffatome

R¹⁰

,

30

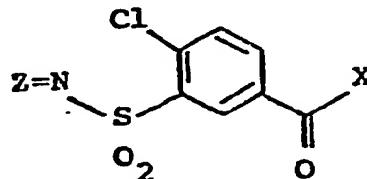
R¹ und R²
R³ bis R⁶
bedeuten.

Chlor oder Methyl und
Wasserstoff

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

5 ein Carbonsäurederivat der Formel II,

10

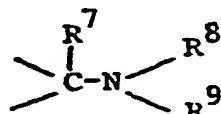


(II),

15

in der Z für zwei Wasserstoffatome oder für eine Schutzgruppe der Formel III

20

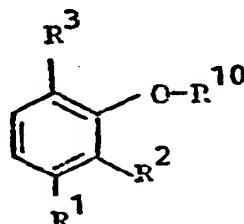


(III),

25

in welcher R⁷ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und R⁸ und R⁹ Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, steht, und in welcher X für eine Leaving-group, insbesondere aber für Chlor steht, mit einem Phenolderivat der allgemeinen Formel IV

30



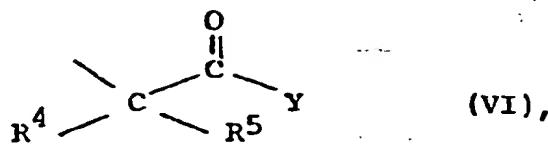
(IV),

35

in welcher R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben und

R¹⁰ a) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine andere geeignete Phenol-Schutzgruppe oder Wasserstoff bedeutet
oder

b) für einen Rest der Formel VI steht,



5

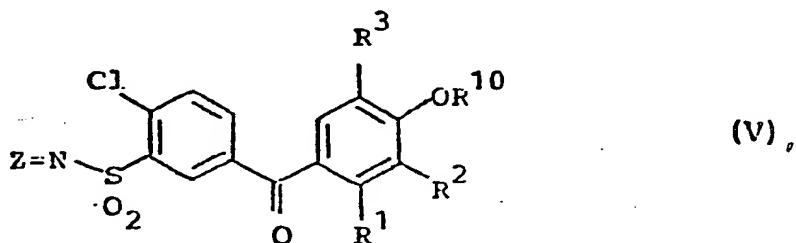
10

in der R^4 und R^5 die obengenannte Bedeutung haben und Y für OR^6 , wobei R^6 wie oben definiert ist, oder eine gegen Lewissäuren stabile Schutzgruppe der Carboxylfunktion steht,

15

in an sich bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel V

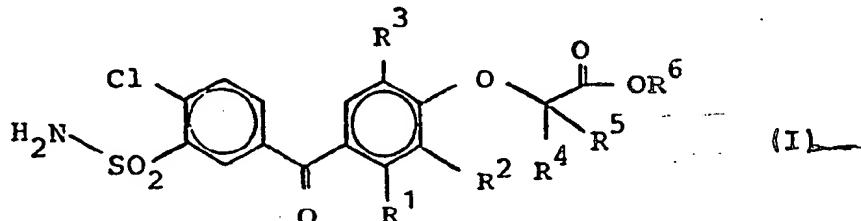
20



25

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} und Z die obengenannte Bedeutung haben, umsetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z 2 Wasserstoffatome und R^{10} ein Rest der Formel VI sind, identisch mit Verbindungen der Formel I sind)

30



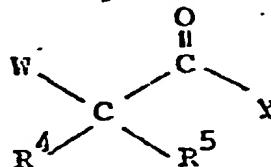
35

und diese, falls R^{10} Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch Abspaltung des Restes R^{10} in die Phenole der Formel V,

- 6 -

in welcher R¹⁰ Wasserstoff bedeutet und R¹ bis R³ und Z die obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Verbindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer Schutzgruppe der Formel III hat, sich auf literaturbekannten Wegen (DOS 26 54 795; C.A. 89, 108 715 (1978)) leicht aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe, (Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten Formel V mit einem Essigsäurederivat der Formel VII

10



(VII),

in welcher R⁴, R⁵ und Y die obengenannte Bedeutung haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe wie beispielsweise Brom, Chlor, Jod, p-Toluolsulfonyl oder Methansulfonyl hat, zu Verbindungen der Formel V, in welcher R¹⁰ für einen Rest der oben definierten Formel VI steht und die Reste R¹ bis R⁵, Y und Z die obengenannten Bedeutungen aufweisen, alkyliert, diese für den Fall, daß Z die Bedeutung der Schutzgruppe der Formel III hat, leicht durch alkalische oder saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt und gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure oder alkalische Verseifung bzw. sauer katalysierte Veresterung oder Umlagerungsreaktionen wechselseitig ineinander umwandelt, und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

Die Herstellung der Phenolderivate der Formel V (R¹⁰= Wasserstoff) geschieht in an sich bekannter Weise dadurch, daß man die Phenolderivate der Formel IV mit Carbonsäurederivaten der Formel II nach Art der Friedel-Crafts-Acylierung (vgl. Houben-Weyl, Bd. VII/2a, S. 15-62, Gebr. Thieme Verlag Stuttgart, 1973) umsetzt, wobei als Friedel-Crafts-Katalysator vorzugsweise Aluminiumchlorid Verwendung findet. Alle für Friedel-Crafts-Acylierungen geeignigen Lösungsmittel können Verwendung finden, beson-

ders geeignet sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, aber auch Schwefelkohlenstoff kann vorteilhaft sein. Die Umsetzungen werden zwischen -20 und 100°C mit 1-4 Äquivalenten Katalysator vorgenommen, zur Vermeidung von Nebenprodukten arbeitet man vorteilhaft bei Temperaturen unterhalb 40°C und stöchiometrischen Mengen Katalysator.

Zur Überführung der Phenolether der Formel V in die Phenole V (R^{10} = Wasserstoff) eignen sich insbesondere für R^{10} gleich Methyl, alle gängigen Spaltungsreagenzien für Aryl-alkylether, besonders bevorzugt sind Bortribromid und Aluminiumchlorid, wobei als Reaktionsmedien insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid und 1,2-Dichlorethan bei Temperaturen zwischen -20 und +80°C, vorzugsweise jedoch zwischen +20 und +50°C, verwendet werden. Aber auch in Schmelzen von wasserfreien Pyridiniumhalogeniden, insbesondere Pyridinhydrochlorid, geht die Spaltung bei Temperaturen zwischen 120 und 200°C, insbesondere zwischen 160 und 190°C, glatt vonstatten.

Zur Vermeidung von Nebenreaktionen werden in die nachfolgende Alkylierungsreaktion vorzugsweise solche Phenole V (R^{10} = Wasserstoff) eingesetzt, deren Sulfonamidgruppe gegen Alkylierung geschützt ist, d.h. in denen Z die Bedeutung von III hat. Es gelingt jedoch auch Phenole der Formel V (R^{10} = Wasserstoff) mit freier Sulfamoylgruppe ziemlich selektiv an der OH-Gruppe zu alkylieren, indem man mit geringem Überschuß an Alkylierungsmitteln der Formel VII und einer schwachen Hilfsbase, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat in einem polaren aprotischen Solvens wie insbesondere Aceton, Methylethyleketon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C umsetzt. Für die Fälle, in denen die resultierenden Verbindungen der Formel V (R^{10} = Gruppe der Formel VI) noch in die Produkte I überführt werden



müssen, läßt sich z.B. die Hydrolyse von Estern (R^6 in der Bedeutung von Alkyl) zu den freien Phenoxyessigsäuren (R^6 gleich H) gleichzeitig mit einer gegebenenfalls erforderlichen Abspaltung der Sulfonamid-Schutzgruppe

5 (Z in der Bedeutung von Formel III) sowohl mit Hilfe einer Base als auch einer Säure in Gegenwart von Wasser vornehmen. Erfolgt die Abspaltung unter sauren Bedingungen, so findet vorzugsweise eine starke Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure Verwendung. Wird dagegen

10 alkalisch verseift, so werden vorteilhaft starke anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalibasen wie etwa Lithium-, Natrium- oder Bariumhydroxid verwendet, aber auch starke organische Basen wie quartäre Ammoniumhydroxide, z.B. Tetraethylammoniumhydroxid, können benutzt

15 werden. Als Lösungsmittel kann praktisch jedes, den Reaktionspartnern gegenüber inerte Lösungsmittel, wie z.B. Alkohole, vorzugsweise Methanol, oder, falls sauer hydrolysiert wird, Alkansäuren wie z.B. Essigsäure Verwendung finden. Pro verseifbare Gruppe muß wenigstens ein Äquivalent Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, meist wird jedoch ein größerer Überschuß verwendet, oder Wasser allein dient als Lösemittel, was insbesondere für alkalische Verseifungen vorteilhaft ist. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0 und 120°C liegen, vorteilhaft wird bei

20 sauren Spaltungen bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels gearbeitet. Die Isolierung der Reaktionsprodukte geschieht am zweckmäßigsten dadurch, daß man in der Siedehitze ein Nichtlösemittel, wie etwa Wasser, dem Reaktionsgemisch befügt; das Produkt fällt dann in der

25 Regel beim Abkühlen kristallin an. Bei alkalischer Verseifung arbeitet man im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und fällt nach Neutralisation überschüssiger Base durch Zusatz weiterer Säure und ggfs. Kochsalz der freien Säuren

30 der Formel I, $R^6 = \text{Wasserstoff}$ aus, filtriert oder extrahiert mit einem geeigneten Lösungsmittel vorzugsweise Essigsäureethylester, und kristallisiert ggfs. um.

In dem folgenden Text bedeutet "Raumtemperatur" 20 - 25°C.

Die physiologisch verträglichen Salze dieser Erfindung umfassen die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle
5 und von nichttoxischen organischen Basen, z.B. von Ethanol-
amin, Diethanolamin, Trishydroxymethylmethyldiamin, N-
Methylglucamin oder L-Arginin.

Erfindungsgemäß können außer den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Verbindungen auch die in der folgenden Tabellen zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Tabelle 1:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
- (CH ₂) ₄ -		H	H	H	H
- (CH ₂) ₃ -		H	H	H	H
- (CH ₂) ₂ -		H	H	H	H
- (CH) ₄ -		H	H	H	H
Cl		H	H	H	H
Cl	H	Cl	H	H	H
Cl		Cl	H	- (CH ₂) ₂ -	H
Cl		Cl	H	- (CH ₂) ₃ -	H
Cl		Cl	H	- (CH ₂) ₄ -	H
Cl	OCH ₃	Cl	H	H	H
OCH ₃		Cl	H	H	H
OCH ₃		Cl	H	H	H
OH		Cl	H	H	H
Cl	Cl	CH ₃	H	H	H
Cl	Cl	Cl	H	H	H
Cl	Cl	OCH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	H
Cl	Cl	H	H	H	CH ₂ -CH ₂ -OH
Cl	Cl	H	H	H	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind Diuretika und Saluretika mit zusätzlicher uricosurischer Komponente. Sie können als Pharmazeutika in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Dazu werden sie in Dosierungen von 1 - 50 mg/kg Körpergewicht und Tag oral, parenteral oder intravenös verabreicht. Für sich allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, Gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Substanzen eignen sie sich sowohl zur Behandlung der Hypertonie als auch zur Behandlung von kardial, renal oder hepatisch bedingten Ödemen und anderen auf Störung des Elektrolythaushaltes zurückzuführenden Erscheinungen. Dabei liegt die besondere Bedeutung der obigen Verbindungen in ihrer doppelten Wirksamkeit als Diuretika und Uricosurika. Es ist bekannt, daß während einer diuretischen Behandlung mit bekannten Diuretika in vielen Fällen die Harnsäurekonzentration im Blut eines Patienten steigt. Ein erhöhter Harnsäurespiegel ist ein ernstes Problem bei Gichtpatienten. Darüberhinaus wird ein erhöhter Harnsäurespiegel mehr und mehr als Risikofaktor bei Herzkrankheiten angesehen. Daher kann die diuretische Wirkung mit gleichzeitiger Ausscheidung von Harnsäure als ein Hauptvorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen angesehen werden.
- Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen salidiuretisch wirksamen Substanzen auch anderer Wirkungsart angewendet werden. Insbesondere sind zu nennen: Spironolacton, Triamteren, Amilorid und andere K^+ -retinierende Verbindungen. Aber auch andere rein blutdrucksenkende Verbindungen kommen als mögliche Kombinationspartner in Frage, z.B. Hydralazin, Clonidin, Reserpin und insbesondere auch beta-blockierende Substanzen wie etwa Metoprolol oder Penbutolol.
- Wirksame Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Patienten auf verschiedene Weise verabreicht

- 12 -

werden, z.B. oral in Form von Kapseln oder Tabletten
parenteral in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen
und in einigen Fällen auch intravenös als sterile
Lösungen.

5

Die freien Säuren, die selbst wirksam sind, können
formuliert werden und aus Gründen der Stabilität, besserer
Kristallisierbarkeit, besserer Löslichkeit etc. auch in
Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze verabreicht
10 werden.

Für eine orale Verabreichung können die wirksamen Ver-
bindungen der Erfindung mit einem Verdünnungsmittel oder
eßbaren Träger vermischt, in Gelatinekapseln eingeschlos-
15 sen oder zu Tabletten verpreßt werden. Für eine orale
therapeutische Verabreichung können die wirksamen Ver-
bindungen in Träger eingearbeitet und in Form von Tablet-
ten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirups,
Kaffeln, Kaugummi usw. verwendet werden. Diese Präparate
20 sollen mindestens 0,5 % an wirksamer Substanz enthalten.
in Abhängigkeit der besonderen Form kann der Gehalt
jedoch zwischen 4 und 70 % des Gewichts der Einheit
schwanken. Die Menge an aktiver Verbindung in solchen
Präparaten ist so bemessen, daß eine geeignete Dosierung
25 erreicht werden kann. Bevorzugte Mischungen und Präparate
enthalten pro oraler Einheitsdosis zwischen 10 und 300
Milligramm der wirksamen Verbindung.

Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen usw. können
30 außerdem die folgenden Bestandteile enthalten:
Bindemittel wie mikrokristalline Cellulose, Tragant-
gummi oder Gelatine; Träger wie Stärke oder Laktose,
Zerfallmittel wie Alginäsäure, Maisstärke, usw., Gleit-
mittel wie Magnesiumstearat oder kolloidales Silizium-
35 dioxyd, Süßstoff wie Rohrzucker oder Saccharin, oder

ein Aromastoff wie Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orangenaroma.

Im Fall einer Einheitsdosis in Kapselform können diese, neben den genannten Substanzen, auch einen flüssigen

- 5 Träger enthalten, z.B. ein Öl. Tabletten oder Dragees können z.B. auch mit Zucker, Schellack oder anderen darmlöslichen Überzügen versehen sein. Ein Sirup kann neben der wirksamen Verbindung noch Rohrzucker als Süßstoff, bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und
10 Geschmackstoffe enthalten. Die zur Herstellung der Mischungen verwendeten Materialien sollten pharmazeutisch rein und in den zugegebenen Mengen ungiftig sein.

- Für eine parenteral therapeutische Verabreichung können
15 die wirksamen Verbindungen gemäß der Erfindung in eine Lösung oder Suspension eingearbeitet werden. Solche Präparate sollen mindestens 0,1 % der aktiven Verbindung enthalten, jedoch kann der Gehalt zwischen 0,5 und 30 Gew.-% schwanken. Die Präparate haben einen solchen Gehalt
20 an wirksamer Verbindung, daß eine geeignete Einheitsdosis erhalten werden kann. Die Mischungen und Präparate gemäß der Erfindung enthalten vorzugsweise zwischen 10 und 500 mg aktive Substanz pro parenteraler Dosiereinheit.

- 25 Die Lösungen und Suspensionen können die folgende Komponenten enthalten: ein steriles Verdünnungsmittel, wie Wasser zur Injektion, Salzlösung, nichtflüchtige Öle, Polyethylenglykol, Glycerin, Propylenglykol oder andere synthetische Lösungsmittel, antibakterielle Mittel, wie
30 Benzylalkohol; Antioxydantien wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; Chelierungsmittel wie Ethyleniamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Zitate oder Phosphate, und Mittel zur Einstellung der Toxizität wie Kochsalz oder Dextrose. Die parenteralen Präparate können in Ampullen,
35 Einwegspritzen oder Mehrfachdosis-Fläschchen aus Glas oder Plastik abgefüllt werden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiel 1:2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

5

a) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

10

In eine Suspension von 610 g (4,6 Mol) Aluminiumchlorid gibt man portionsweise unter Rühren bei -10°C 635 g (2,5 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoyl-benzoesäurechlorid. Man röhrt ca. 30 Min. bei -10 bis -5°C und tropft dann eine Lösung von 354 g (2,0 Mol) 2,3-Dichloranisol in 0,6 l Methylenchlorid zu.

15

20

Man röhrt die erhaltene Mischung bei Raumtemperatur bis die HCl-Entwicklung beendet ist (2 - 5 Tage), gießt auf eine Mischung aus ca. 6 kg Eis und 1,5 l konzentrierte Salzsäure, nutzt den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn gut mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser, trocknet ihn und kristallisiert aus Aceton, Ethanol oder Dimethylformamid-Wasser-Mischung um. Farblose Kristalle vom Schm. 219 - 221°C .

25

b) 4-Hydroxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

30

35

In eine gerührte Suspension von 21 g (0,053 Mol) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon in ca. 400 ml Toluol tropft man bei -20°C 25 ml (0,26 Mol) Bortribromid. Nach 5-tägigem Röhren bei Raumtemperatur gießt man die rotbraune Mischung unter kräftigem Rühren auf ca. 0,7 l eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennt den beigefarbenen Feststoff durch Abnutzen ab, wäscht mit verdünnter Salzsäure und Wasser und trocknet im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid. Cremefarbenes Pulver vom Schmp. 214 - 218°C (Zers.)

- Ein nahezu gleichwertiges Produkt erhält man auch durch ca. 3-stündiges Erhitzen einer Mischung des gleichen Ausgangsmaterials mit 2,5 Gewichtsteilen wasserfreiem Pyridinhydrochlorid auf 180°C unter Stickstoff und anschließendes Eintragen der noch flüssigen Schmelze in eine Eis-Salzsäure-Mischung, Waschen und Trocknen des anfallenden beigefarbenen Feststoffes.
- 5

c) 2,3-Dichlor-4-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-
essigsäuremethylester

Eine Mischung aus 58 g (0,152 Mol) 4-Hydroxy-3'-
5 sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon, 21 g (0,152
Mol) gemahlenem Kaliumcarbonat und 2,2 g (0,015 Mol)
Natriumiodid wird in ca. 1,2 l entgastem Methylethyl-
keton gelöst bzw. suspendiert. Man lässt ganz langsam
bei Raumtemperatur 29 g (0,195 Mol) Bromessigsäure-
10 methylester zutropfen, lässt bis zur vollständigen
Umsetzung (dünnschichtchromatographische Kontrolle,
2 - 6 Tage) nachröhren, filtriert, wäscht den Filter-
kuchen gut mit warmem Aceton, engt das Filtrat am
Rotationsverdampfer zur Trockne ein, digeriert den
15 Rückstand bis zur Kristallisation mit Wasser, trennt
den Feststoff ab, kocht ihn mit wenig Methanol auf,
nachts nach dem Abkühlen ab und trocknet in gutem
Vakuum. Weißes bis cremefarbenes Pulver vom Schmp.
191 - 194°C. Nach Umkristallisation aus Methanol-
20 Aceton: Farblose Kristalle vom Schmp. 203 - 206°C.

d) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-
essigsäure

25 31,6 g (70 mMol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
benzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester (1c) werden
in ca. 700 ml Methanol suspendiert. Bei 0°C werden
innerhalb einer Stunde 1 l 0,15 N wäßrige Lithium-
30 hydroxid-Lösung unter Röhren zugetropft. Man lässt
über Nacht bei einer Temperatur zwischen 0 und 10°C
röhren, versetzt die klare Lösung dann mit 1,5 kg
Eis und 0,5 l gesättigter Kochsalzlösung, stellt
durch tropfenweise Zugabe von 2 N Salzsäure (ca.
35 70 ml) auf pH 3, zentrifugiert den voluminösen hellen
Niederschlag ab, wäscht das Zentrifugat einmal mit
Wasser und kristallisiert aus einer Essigsäure-Wasser-

Mischung unter Zusatz von Aktivkohle um und trocknet bei 80°C und 150 Torr über Phosphorpentoxid. Farblose Blättchen vom Schmp. 184 - 6°C.

5

Beispiel 2:

5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxycyessigsäure

10

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 5-Chlor-2-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

15

- a) 2,4'-Dichlor-4-methoxy-5-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 172 - 173°C
- b) 2,4'-Dichlor-4-hydroxy-5-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 230 - 234°C
- c) 5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxycyessigsäuremethylester, Schmp. 165 - 169°C
- d) 5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxycyessigsäure, Schmp. 224 - 246°C

Beispiel 3:3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxysäure

5

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 3-Chlor-2-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte

10

auf:

a) 2,4'-Dichlor-4-methoxy-3-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon,
Schmp. 222 - 224°C

15

b) 2,4'-Dichlor-4-hydroxy-3-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon
Schp. 220 - 224°C

c) 3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester, Schmp. 192 - 196°C

20

d) 3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure, Schmp. 182 - 4°C

25

Beispiel 4:

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 2-Chlor-3-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

30

a) 3,4'-Dichlor-4-methoxy-2-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 186 - 188°C

- b) 3,4'-Dichlor-4-hydroxy-2-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 194 - 197°C
- c) 2-Chlor-3-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxymethylester, Schmp. 152 - 154°C
- d) 2-Chlor-3-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxycarboxylic acid, Schmp. 178 - 180°C

10

Beispiel 5 :2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-
essigsäureethylester

15

- a) Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 unter 1c beschrieben Vorgehensweise hergestellt, jedoch wird Chloressigsäureethylester an Stelle von Bromessigsäuremethylester verwendet und das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH_2Cl_2 -Essigester als Elutionsmittel gereinigt und aus Ethanol-Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 146 - 148°C.

25

- b) 4,4 g (10 mmol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure (Beispiel 1) werden mit 150 ml Ethanol, 0,2 g stark saurem Ionenaustauscherharz (Dowex 50 W) und 50 ml Toluol versetzt und bis zum Ende der Wasserabscheidung am Wasserabscheider unter Rückfluß gerührt (ca. 4 h). Vom Ionenaustauscher wird durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus einer Ethanol / Aceton / Wasser-Mischung umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 145 - 148°C.

Beispiel 6:

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure-tert-butylester

5 Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 unter 1c beschriebenen Arbeitsweise hergestellt, wobei man jedoch Bromessigsäure-tert-butylester an Stelle vom Bromessigsäuremethylester verwendet und das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit CH_2Cl_2 -Essigester (20:1 bis 3:1) als Eluens aus Isopropanol-Wasser umkristallisiert und getrocknet wird. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 145 - 147°C.

15

Beispiel 7:

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester

20 Die Verbindung ist identisch mit dem in Beispiel 1 unter 1c beschriebenen Zwischenprodukt und kann wie dort beschrieben hergestellt oder auf folgendem Weg erhalten werden:

25 4,4 g (10 mmol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure (nach Beispiel 1 oder Beispiel 1 erhalten) werden in 200 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zusatz von 1 ml konzentrierter Schwefelsäure ca. einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Man saugt den ausgefallenen Feststoff ab und trocknet ihn 30 im Vakuum. Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 210°C.

Beispiel 8:2,3-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-
essigsäure

5

40 g (0,3 Mol) Aluminiumchlorid werden in 300 ml
Methylenchlorid suspendiert und bei Eisbadtemperatur
unter Feuchtigkeitsausschluß 25,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-
3-sulfamoylbenzoylchlorid eingerührt. Man läßt 45
10 Minuten nachröhren und gibt dann bei 0°C unter Röhren
18 g (0,1 Mol) 2,3-Dimethylphenoxyessigsäure portions-
weise zu. Man läßt bei Raumtemperatur weiterröhren
wobei die Mischung allmählich viskos wird. Nach mehr-
tätigem Stehen wird mit Eis-Wasser-Salzsäure-Mischung
15 zersetzt, die wäßr. Phase mit Essigsäureethylester
mehrmaß ausgeschüttelt, die organischen Phasen ge-
trocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der
harzige Rückstand zunächst aus Isopropanol und dann
aus wäßriger Essigsäure, jeweils unter Zusatz von
20 Aktivkohle, umkristallisiert. Farblose Kristalle
vom Schmp. 186-190°C.

25

Beispiel 9.:2,3-Dimethyl-4-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-
essigsäuremethylester

30

4,0 g (10 mMol) 2,3-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
benzoyl)-phenoxyessigsäure (Beispiel 9) werden in der
gerade ausreichenden Menge siedendem Methanol gelöst
und 15 Min. weitererhitzt. Die nach langsamen Abkühlen
und Anreiben erhaltenen farblosen Kristalle werden
gesammelt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit,
35 Schmp. 157 - 162°C.

Beispiel 10:3-Methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)phenoxyessigsäure

- 5 Die Verbindung wird analog Beispiel 9, jedoch mit 3-Methylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial, hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 211°C

10 Beispiele 11:2-Methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

- 15 Diese Verbindung wird analog dem in Beispiel 9 beschriebenen Weg, jedoch mit 2-Methylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 198 - 200°C

20

Beispiele 12:2,6-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

- 25 Die Verbindung wird analog Beispiel 9, jedoch mit 2,6-Dimethylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial, hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 237 - 240°C.

Beispiel 13:

2-Chlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

5

Die Verbindung wird analog Beispiel 9 hergestellt, wo bei jedoch 2-Chlorphenoxyessigsäure an Stelle von 2,3-Dimethylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial verwendet wird und die Komponenten in 1,2-Dichlorethan ca. 3 Tage bei ca. 50°C gerührt werden. Das Rohprodukt wird durch mehrere aufeinanderfolgende Umkristallisationen aus Wasser-Aceton und Isopropanol-Toluol gereinigt. Weiße Kristalle vom Schmp. 163 - 167°C.

15

Beispiel 14 :

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

a) 4-Methoxy-3'-dimethylaminooxylenaminosulfonvl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

25 19,7 g (50 mMol) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon werden in 200 ml Methylenchlorid suspendiert und bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß mit 20 ml Dimethylformamiddimethylacetal versetzt. Es tritt unter Rühren rasch Lösung ein, die über Nacht stehen gelassen wird. Einengen zur Trockne und ~~Umkristallisation~~ des Rückstandes aus Isopropanol-Dimethylformamid ergibt derbe blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 200 - 202°C.

b) 4-Hydroxy-3'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

45 g (0,1 Mol) 4-Methoxy-3'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon (Stufe a) werden in 250 ml trockenem 1,2-Dichlorethan suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Portionsweise werden 54,2 g (0,4 Mol) Aluminiumchlorid zugesetzt, wobei die Temperatur auf ca. 35°C steigt und die Mischung nahezu homogen wird. Bei 40 - 50°C wird so lange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (ca. 5 Stdn.). Zur mittlerweile harzigen Mischung wird unter Außenkühlung rasch Eiswasser gerührt und bis zur Abscheidung eines kristallinen Feststoffs nachgerührt. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Graugelbe Kristalle vom Schmp. 196 - 198°C.

c) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzyl)-phenoxyessigsäuremethylester

4,3 g (10 mMol) 4-Hydroxy-3'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon (Stufe 6), 1,7 g (12 mMol) fein gemahlenes Kaliumcarbonat, 0,75 g Natriumiodid 20 ml trockenes Dimethylformamid und 1,8 g (13 mMol) Bromessigsäuremethylester werden in dieser Reihenfolge zusammengegeben und unter Dünnschichtchromatographischer Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung

(ca. 4 Stdn.) bei Raumtemperatur heftig gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man auf eiskalte verdünnte Salzsäure, saugt den hellgelben Feststoff ab und kristallisiert ihn aus Methanol-Essigester. Farblose Kristalle vom Schmp.

5 130 - 132°C.

- d) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure
- 10 44,5 g (0,09 Mol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylamino-methylenaminosulfonylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester (Stufe c) werden in einer Mischung aus 150 ml Essigsäure, 450 ml Wasser und 45 ml konzentrierter Salzsäure
- 15 3 Stunden unter Rückfluß gerührt, wobei eine klare farblose Lösung entsteht. Bei langsamen Abkühlenlassen entsteht ein feinkristalliner Niederschlag, der abgenutscht und gegebenenfalls unter Zusatz von Aktivkohle aus Essigsäure-Wasser umkristallisiert wird. Farblose
- 20 Kristalle vom Schmp. 186 - 188°C.

Beispiel 15:

- 25 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxypropionsäure

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 15 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch in Stufe c) mit 2-Brom-propionsäureethylester als Alkylierungsmittel (bei 50°C), hergestellt. Das Zwischenprodukt und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

- c) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenamino-sulfonylbenzoyl)]-phenoxypropionsäure-ethylester, Schmp. 35 141 - 143°C

- d) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]1-phenoxy-propionsäure, Schmp. ca. 145°C (hält hartnäckig Lösungsmittelreste fest)

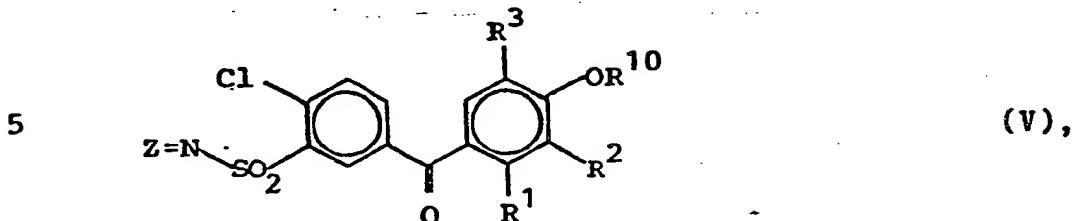
5 Beispiel 16:

2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxy-
2-methylpropionsäure

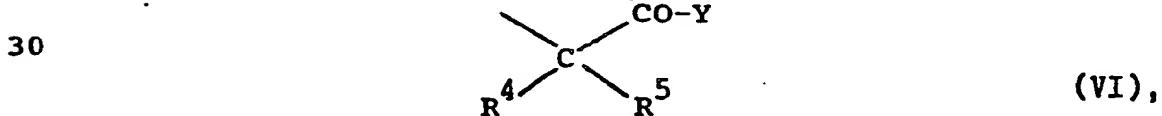
- 10 Die Verbindung wird analog der in Beispiel 15 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch in Stufe c) mit 2-Brom-2-methylpropionsäure-ethylester als Alkylierungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von ca. 60°C und ca. 20 Std. 15 Reaktionsdauer, hergestellt. Das Zwischenprodukt (nach säulenchromatographischer Reinigung) und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:
- c) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenamino-sulfonylbenzoyl)]phenoxy-2-methylpropionsäure-ethylester
20 Schmp. 112 - 114°C
- d) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxy-2-methylpropionsäure, Schmp. 219 - 220°C.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel V



10 in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und
 für
 Wasserstoff,
 Halogen
15 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder
 Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen,
 wobei aber R^1 und R^2 nicht gleichzeitig Wasser-
 stoff bedeuten können und wobei
 R^1 und R^2 auch gemeinsam eine Brücke aus
 2 bis 5 Methylengruppen oder
 Methylenedioxy
20 bedeuten können,
 R^{10}
 Alkyl mit 1-4 C-Atomen,
 eine Phenolschutzgruppe,
 Wasserstoff oder
 einen Rest der Formel VI bedeutet



in der

 R^4 und R^5

5

10

15

20

25

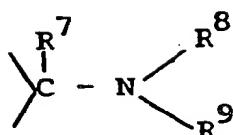
30

gleich oder verschieden sind
und fürWasserstoff oder
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
stehen oderBestandteil eines 3- bis
7-gliedrigen gesättigten
carbocyclischen Ringes sind,
undfür OR^6 , worin
 R^6

Wasserstoff,

Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das
gegebenenfalls mit
Hydroxy oderAlkoxy mit 1-3 C-Atomen
substituiert sein kann,
oder R^6 Aralkyl mit 7-9 C-Atomen
bedeutet, oderY für eine gegen Lewissäure
stabile Schutzgruppe der
Carboxylfunktion steht,
und

Z für

2 Wasserstoffatome oder
eine Schutzgruppe der Formel
III

(III)

steht, in der

R⁷

5

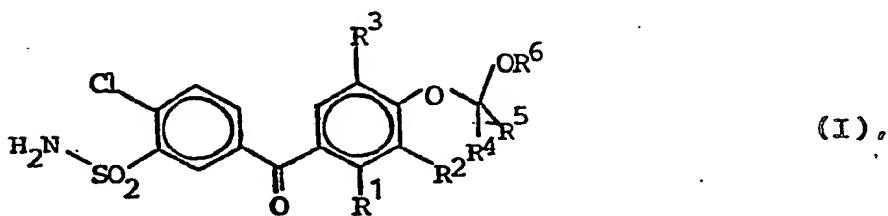
R⁸ und R⁹

Wasserstoff oder
Alkyl mit 1-4 C-Atomen
und
Alkyl mit 1-4 C-Atomen
bedeuten.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel I

10

15



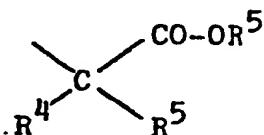
in der R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in
Anspruch 1 definierte Bedeutung haben.

20

3. Verbindung der Formel V nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß

Z 2 Wasserstoffatome bedeutet, R¹, R² und
R³ für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl stehen, R¹⁰ für

25

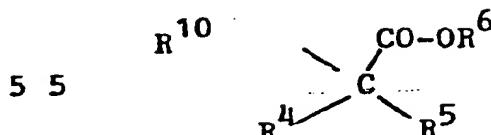


30

mit R⁴ und R⁵ für Wasserstoff und/oder Methyl und R⁶
für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl steht.

4. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß

Z
R¹, R² und R³



2 Wasserstoffatome,
Chlor, Methyl und/oder
Wasserstoff,
mit R⁴ und R⁵ gleich
Wasserstoff und R⁶
gleich Wasserstoff oder
Alkyl mit 1-4 C-Atomen
bedeutet.

10 5. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

Z 2 Wasserstoffatome,

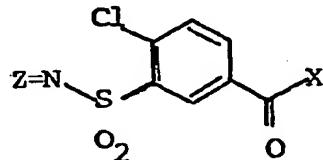


R¹ und R² Chlor oder Methyl und
R³ bis R⁶ Wasserstoff
20 bedeutet.

6. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z 2 Wasserstoffatome und R¹, R², R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und daß R¹⁰ Wasserstoff bedeutet.

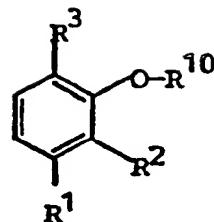
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II,

30



(II)

35 in der Z die in Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und für eine "Leaving-group" steht, mit einem Phenolderivat allgemeinen Formel IV



5

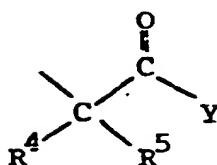
in welcher
R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 definierte Bedeu-

10 R¹⁰

- tung haben und
- a) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- b) eine andere geeignete Phenol-
- Schutzgruppe oder
- c) Wasserstoff bedeutet
- oder

15

d) für einen Rest der Formel VI steht,



20

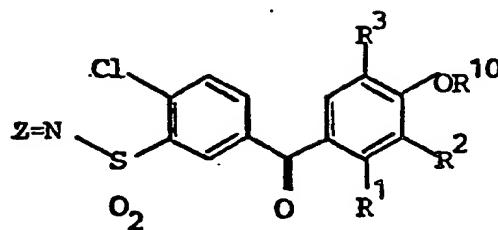
25

in der R⁴ und R⁵ die in An-
spruch 1 definierte Bedeutung
haben und Y für OR⁶, wobei
R⁶ wie im Anspruch 1 definiert
ist, oder eine gegen Lewissäure
stabile Schutzgruppe der Carboxyl-
funktion steht,

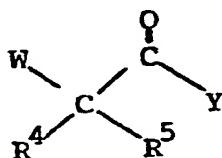
30

in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der allgemeinen
Formel V

35



in welcher
R¹, R², R³, R¹⁰ und Z die oben genannte Bedeutung
haben, umsetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z
2 Wasserstoffatome und R¹⁰ einen Rest der Formel VI
5 bedeuten, identisch mit Verbindungen der Formel I sind) und
diese, falls R¹⁰ Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine
andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch Abspaltung
des Restes R¹⁰ in die Phenole der Formel V, in welcher
R¹⁰ Wasserstoff bedeutet und R¹ bis R³ und Z die
10 obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Ver-
bindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer
Schutzgruppe der Formel III hat, sich in an sich bekannter
Weise aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe
(Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese
15 überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten
Formel V mit einem Essigsäurederivat der Formel VII



20 (VII),

in welcher R⁴, R⁵ und Y die oben genannte Bedeutung
haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe hat, zu
Verbindungen der Formel V, in welcher R¹⁰ für einen Rest
25 der oben definierten Formel VI steht und die Reste R¹ bis
R⁵, Y und Z die oben genannten Bedeutungen aufweisen,
alkyliert, und diese für den Fall, daß Z die Bedeutung der
Schutzgruppe der Formel III hat, durch alkalische oder
saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt,
gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure
30 oder alkalische Verseifung bzw. sauer katalysierte Ver-
esterung oder Umesterungsreaktionen wechselseitig in-
einander umwandelt
und
35 Verbindungen der Formel V gegebenenfalls in ihre physiolo-
gisch verträglichen Salze überführt.

0104483

- 33 -

HOE 82/F 174

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 zur Verwendung als Heilmittel.

9. Mittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5.

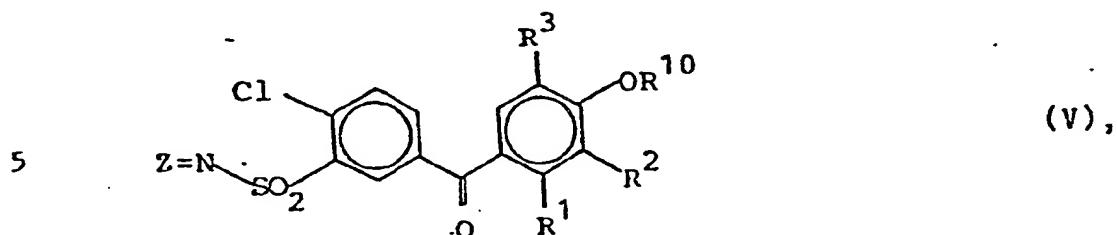
10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 als Heilmittel.

- 1 -

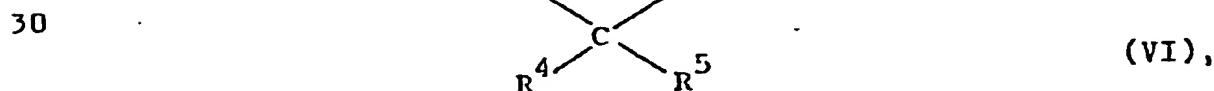
Patentansprüche Österreich:

HOE 82/F 174

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V



10 in welcher
R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und
für
Wasserstoff,
Halogen
15 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen ste
wobei aber R¹ und R² nicht gleichzeitig Wasser-
stoff bedeuten können und wobei
R¹ und R² auch gemeinsam eine Brücke aus
20 2 bis 5 Methylengruppen oder
Methylendioxy
bedeuten können,
R¹⁰
25 Alkyl mit 1-4 C-Atomen,
eine Phenolschutzgruppe,
Wasserstoff oder
einen Rest der Formel VI bedeu



- 2 -

HDE 82/F 174

in der

5

 R^4 und R^5

gleich oder verschieden sind
und für
Wasserstoff oder
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
stehen oder
Bestandteil eines 3- bis
7-gliedrigen gesättigten
carbocyclischen Ringes sind,
und

10

Y

für OR^6 , worin
 R^6

15

Wasserstoff,
Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das
gegebenenfalls mit
Hydroxy oder

20

Alkoxy mit 1-3 C-Atomen
substituiert sein kann,
oder R^6

Aralkyl mit 7-9 C-Atomen
bedeutet, oder

25

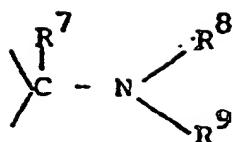
Y

für eine gegen Lewissäure
stabile Schutzgruppe der
Carboxylfunktion steht,
und

Z für

30

2 Wasserstoffatome oder
eine Schutzgruppe der Formel
III



(III)

- 3 -

HOE 82/F 174.

steht, in der

 R^7

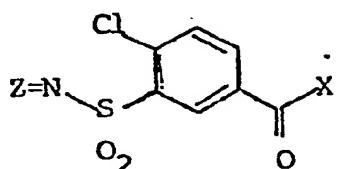
Wasserstoff oder
Alkyl mit 1-4 C-Atomen
und
Alkyl mit 1-4 C-Atomen
bedeuten,

5

 R^8 und R^9

10

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat
der Formel II,

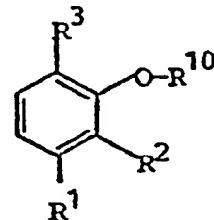


(II)

15

in der Z die oben definierte Bedeutung hat und X für
eine "Leaving-group" steht, mit einem Phenolderivat der
allgemeinen Formel IV

20



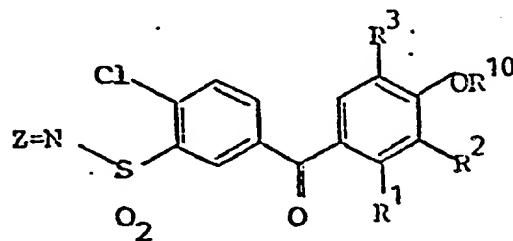
(IV)

25

in welcher.

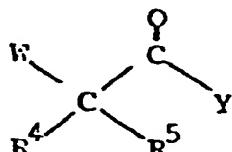
R^1 , R^2 , R^3 und R^{10} die oben definierte Bedeutung haben
in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der allgemeine
Formel V

30



(V)

in welcher
 R^1, R^2, R^3, R^{10} und Z die oben genannte Bedeutung
 haben, umsetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z
 2 Wasserstoffatome und R^{10} einen Rest der Formel VI
 5 bedeuten, identisch mit Verbindungen der Formel I sind) und
 diese, falls R^{10} Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine
 andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch Abspaltung
 des Restes R^{10} in die Phenole der Formel V, in welcher
 R^{10} Wasserstoff bedeutet und R^1 bis R^3 und Z die
 10 obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Ver-
 bindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer
 Schutzgruppe der Formel III hat, sich in an sich bekannter
 Weise aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe
 15 (Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese
 überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten
 Formel V mit einem Essigsäuredcrivat der Formel VII

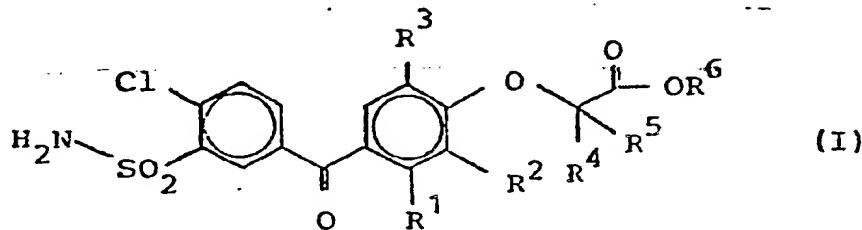


(VII),

20 in welcher R^4 , R^5 und Y die oben genannte Bedeutung
 haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe hat, zu
 Verbindungen der Formel V, in welcher R^{10} für einen Rest
 25 der oben definierten Formel VI steht und die Reste R^1 bis
 R^5 , Y und Z die oben genannten Bedeutungen aufweisen,
 alkyliert, und diese für den Fall, daß Z die Bedeutung der
 Schutzgruppe der Formel III hat, durch alkalische oder
 saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt,
 gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure
 30 oder alkalische Verseifung bzw. sauer katalysierte Ver-
 esterung oder Umesterungsreaktionen wechselseitig in-
 einander umwandelt
 und
 35 Verbindungen der Formel V gegebenenfalls in ihre physiolo-
 gisch verträglichen Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I

5

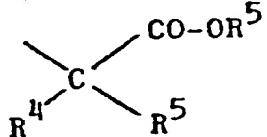


10

herstellt,
in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 definierte Bedeutung haben.

15 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z 2 Wasserstoffatome bedeutet, R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl stehen, R^{10} für .

20



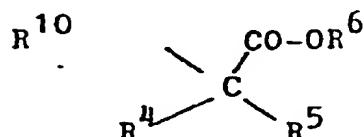
mit R^4 und R^5 für Wasserstoff und/oder Methyl und R^6 für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl ste

25 4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß.

30

Z
 R^1 , R^2 und R^3

2 Wasserstoffatome, Chlor, Methyl und/oder Wasserstoff,



mit R^4 und R^5 gleich Wasserstoff und R^6 .

35

gleich Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

10 R¹ und R²
R³ bis R⁶ bedeutet.
Chlor oder Methyl und
Wasserstoff

15 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V
gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z 2 Wasser-
stoffatome und R^1 , R^2 , R^3 die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung haben und daß R^{10} Wasserstoff bedeutet.

7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 zur Verwendung als Heilmittel.

20

8. Mittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2
25 bis 5 als Heilmittel.